

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

157325

Nemzetközi osztályozás:  
C 07 d<sub>2</sub>

Bejelentés napja: 1968. IX. 18. (RI—347)

Közzététel napja: 1969. X. 22.

Megjelent: 1970. X. 20.



Feltalálók: Benke Béla okl. vegyész-mérnök,  
Jäger Sándor okl. vegyész-mérnök,  
Dr. Szporny László orvos,  
Dr. Pálos Éva orvos,  
Lenkefi Zoltánné technikus,  
Visky György okl. vegyész-mérnök,  
Budapest

Tulajdonos:  
Nichter Gótsón  
Vegyszeri Kft. Győr Rt.,  
Budapest

## Eljárás N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására

1

A találmány piperidil-alkánsavamid származékok előállítására vonatkozik: közelebbről megjelölve a találmány tárgya új eljárás az értékes farmakológiai tulajdonságú vegyületekként ismert N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására.

Ismeretes, hogy egyes N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok nagyhasznú fájdalomcsillapítószerként, amelyek — így elsősorban az N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil]-propionamid — a sebészeti anesztéziában kerülnek alkalmazásra.

E vegyületek előállítására az irodalom P. A. J. Janssen eljárását ismerteti (Chem. Abs. 1965. 14635b), amely szerint 1-benzil-4-piperidinből anilinnal vagy valamely magban helyettesített anilinnal a megfelelő N-[1-(benzil-4-piperidil)-anilin származékot állítják elő, ezt litiumaluminiumhidriddel N-[1-benzil-4-piperidil]-anilinnal redukáljuk, ez utóbbit a kívánt alkánsav anhidridjével acilezzük, a kapott N-[1-benzil-4-piperidil]-alkánsav-anilidet katalitikus hidrogenozással debenzilezzük és az így nyert N-[1-(piperidil)-alkánsav-anilidet valamely  $\beta$ -helyettesített etilhalogennel, pl.  $\beta$ -feniletil-kloriddal alkilezzük a piperidin gyűrű N-atomján. Ez az öt reakciólépcsőből álló, bonyolult és eléggé nehézkes eljárás spariag kényelmetlen műveleteket, pl. litiumaluminiumhidriddel éteres közegben lefolytatott redukálást igényel és vi-

2

szonylag gyenge, a kiinduló benzilpiperidinre számítva 15—20%-os termelési hányadokat ad.

A találmány az ilyen vegyületek ismert előállítási eljárásának a hátrányait kiküszöbölve, az említett vegyületek sokkal egyszerűbb, ipari megvalósítás szempontjából jóval előnyösebb módon, nagyobb termelési hányadokkal történő előállítását teszi lehetővé.

Azt találtuk, hogy a csatolt rajz szerinti (I) általános képletnek megfelelő N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok — e kép-

R<sub>1</sub> alkil-, cikloalkil-, vagy fenil-csoportot,  
R<sub>2</sub> alkil-, aralkil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,  
R<sub>3</sub> alkilcsoportot képvisel —

egyszerű és előnyös eljárással állíthatók elő oly módon, hogy valamely a csatolt rajz szerinti (II) általános képletnek megfelelő 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidint — R<sub>1</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület R<sub>2</sub> csoportját tartalmazó R<sub>3</sub>—NH<sub>2</sub> általános képletű primer aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-amint — ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémmel a

megfelelő (IV) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminok redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogéniddel a kívánt (I) általános képletű végtermékké adozzuk.

A fenti reakciósorozat első lépése, a (II) általános képletű 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidinnak a primer aminnal való reagáltatása előszerűen apoláros szerves oldószerben, savas katalizátor jelenlétében folytatható le; a reakció néhány órai forralás alatt simán és igen jó hozammal megy végbe. A kapott (III) általános képletű piperidilén-vegyület közvetlenül az apoláros oldószert tartalmazó reakcióközgében redukálható alkálifém, pl. fémnátrium és alkohol, pl. etanol hozzáadása után. Az így keletkezett (IV) általános képletű piperidil-aminok származék adozása önmagában ismert módon, a szokásos aminok N-alcilézésének szokásos reakciókörülményei között került befolytatásra. Az eljárás első két lépésének, a piperidion-származék aminnal való reagáltatásának és a piperidilén-vegyület redukálásának együttes hozama a kiinduló piperidionra számítva 55–70%, míg a harmadik, adozási reakció 85–90%-os telmesítés hányaddal adja a kívánt végterméket: tehát míg, a fenti idézett ismert eljárással, a kiinduló piperidionvegyületre számítva legfeljebb 15–20%-os összhozam volt elérhető, addig a találmányunk szerinti eljárás ugyancsak a kiinduló piperidionszármazékokra számítva 47–53% összhozammal adja a kívánt végterméket.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek ismert előállításí módjától tehát elsősorban abban különbözik, hogy kiindulóanyagként 1-benzil-4-piperidion helyett 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidiont reagáltatunk az  $R_1-NH_2$  primer aminnal; ennek következtében nincsen szükség a közbelső termék katalitikus hidrogénezés után történő debenzilezésre és az ezt követő alkilezésre a szintézis végén, mert a találmány szerinti kapott közbelső termék a piperidinyűrű nitrogénatomján már tartalmazza a végtermék kívánt  $\beta$ -helyettesített etilcsoportját.

A találmány szerinti eljárásban közbelső termékként keletkező (IV) általános képletű vegyületek általában új, az irodalomban le nem írt termékek; ugyancsak újak az alábbi táblázatban 6. az első említett vegyület (kivételeével) az általunk előállított és csatolt rajz szerinti (V) általános képletű — ahol  $R_1$  és  $R_2$ ,  $R_3$  a táblázatban megadott jelentésűek — jellemzhető ilyen vegyületek. Mindezek a vegyületek, amelyeknek a fizikai állandósí és elemzési adatait az alábbi táblázatban foglaltuk össze, az alább közölt példákban ismertetett eljárással állíthatók elő, a kívánt helyettesítőknek megfelelő kiindulóanyagokból.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kivitelezési módját közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

# 1. példa:

61,0 g 1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidiont 30,8 g anilint, 0,1 g p-toluolszulfonsavat 600 ml xilolban 3 óráig forralunk. A reakció során keletkezett vizet vízelválasztó fellettel leválasztjuk. A kapott N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidilén] anilin oldatát 30 C°-ra lehűtjük és 55 g fémnátriumot tartalmazó 400 ml toluolhoz öntjük. Keverék közben 2 óra alatt 300 ml etanol csepegtetünk az elegyhez oly ütemben, hogy a hőmérséklet 60 C° legyen. Ezután a fém-nátrium teljes oldódásáig forraljuk, majd 30 C°-ra visszahűtjük és 140 g jégcsotot csepegtetünk be. A keletkező Na-acetátot 300 ml vízzel feloldjuk, a szerves fázist elválasztjuk és 2x300 ml vízzel extraháljuk. Káliumkarbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepárolyjuk. A maradékot 70 ml etanolból átkristályosítjuk. Nyeredék 55 g N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] anilin. Olvadáspontja 89 C°, termelés az 1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 65,5%.

A bázisból képzett dihidroklorid olvadáspontja 193 C°, tisztasága jégcsot perklórsavval titrálva 99,5%. A kapott 55 g N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] anilint 39,5 g propionsavanhidriddel és 330 ml toluollal 7 óráig forraljuk, 20–25 C°-ra visszahűtjük, majd 11,7 g NaOH 130 ml vízes oldatával extraháljuk. A szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, majd káliumkarbonáttal szárítjuk és vákuumban oldószerkéntcsítjuk. Az olajos maradékot 330 ml petroleterben forralással oldjuk, aktivszénrel desztilljuk és 0 C° alá lehűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, szárítjuk. Nyeredék 59 g N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] propionanilid. Olvadáspont 84–85 C°, tisztaság jégcsot perklórsavval titrálva 100%, termelés az N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 90%.

# 2. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 24,1 g ecetsavanhidridet használunk. Nyeredék 59,4 g N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] acetanilid. Olvadáspont 96–97 C°, tisztaság jégcsot közegben perklórsavval titrálva 99,5%, termelés az N-[1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 87%.

# 3. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az 1-( $\beta$ -feniletil)-4-piperidion helyett 46,5 g 1-(n-butil)-4-piperidiont vettünk. A redukció után kapott nyers N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnál 300 ml absz. éteres oldatban, sósavgáz bevezetésével sósavas sót képeztünk. Nyeredék 61,3 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinhidroklorid, olvadáspontja 211 C°, tisztaság jégcsot közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az 1-(n-butil)-4-piperidionra vonatkoztatva 87%. A kapott 61,3 g sósavas só 300 ml 60–70 C°-os vízzel készült oldatát 10%-os nátrónlúgoldattal pH 8–9 értékre lúgosítottuk,

Táblázat

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Op. C° (k) Bázis	Összegeképlet 2HCl	C <sub>9</sub> % Sz	T	H <sup>10</sup> % Sz	T	N <sup>10</sup> % Sz	T	O Sz	T
1 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	H—	99—100	198°	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	81,41	31,60	2,61	8,72	9,98	10,11	
2 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	2CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	63	247	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	81,60	31,52	3,99	3,98	9,59	9,57	
3 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	4CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	59—60	236— 237	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	81,60	31,42	3,90	9,05	9,50	9,63	
4 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	2CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	olaj	203	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	77,43	77,51	8,39	8,47	9,02	9,16	5,32
5 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	4CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	94—96	217— 220	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	77,43	77,32	8,39	8,42	9,02	9,06	5,38
6 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H—	25—30	324 szabl.	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	81,76	81,57	9,15	9,21	9,09	9,18	
7 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H—	olaj	295 szabl.	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	78,40	79,32	10,33	10,96	10,77	10,92	
8 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	H—	45—46	211	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	77,40	77,53	10,40	10,52	10,20	10,35	
9 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — (ciklo- hexil)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	H—	97	222	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	79,60	79,43	10,33	10,76	9,84	9,95	
10 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_3 \end{array}$	olaj	180— 183	olaj	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	79,10	79,02	8,83	8,86	7,63	7,79	4,11
11 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_3 \end{array}$	olaj	214	olaj	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	75,00	75,11	9,76	9,88	9,70	9,85	5,54

157325

6

+5 C°-ra visszahűtve 1—2 órai állás után a kivált olajos bázis megszilárdul. A vizes anyagtól megszűrjük, szárítottuk. Nyeredék 44,1 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin, olvadáspont: 43—46 C°, tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,2%, termelés N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin dihidrokloridra vonatkoztatva 95%. A kapott 44,1-g bázist az 1. példában ismertetett módon acileztük, azzal az eltéréssel, hogy 29,5 g propionsavanhidridet alkalmaztunk. A toluolos oldat bepárlásával kapott olajos terméket 500 ml absz. éterben oldottuk, sósavas etilalkohollal sőt képeztünk, a kivált kristályokat szűrjük, szárítottuk. Nyeredék 57,7 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. A nyers sósavas söt 150 ml forró etanolban oldottuk, oldódás után 350 ml forró diizopropiléterrel elegyítettük és az elegyből kristályosítottuk. Nyeredék 46,2 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. Tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,6%, olvadáspont 214 C°, termelés ez N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 72%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

#### 4. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] anilin redukciójához etilalkohol helyett 400 ml izopropanolt veszünk. Nyeredék 53 g N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] anilin. Olvadáspont 93 C°, tisztaság jégeceses perklórsavval titrálva 99,0%, termelés az 1-(β-feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 63,1%.

#### 5. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] amin származék képzéséhez emlin helyett 30 g n-butilamint vettünk, 3 óráig visszafolyó hűtő alatt forraltuk, majd vízleválasztó feltétlen a reakcióban keletkező vizet kideszilláltuk. A redukció eredményeképpen kapott bázis olaj, melyből a dihidroklorid söt a 3. példa szerint nyertük ki. Nyeredék 56,0 g N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] n-butilamin dihidroklorid. 295 C°-on szublimál. Tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,7%, termelés az 1-(β-feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 55,0%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj. A bázisfelszabadítást és az acilezést a 3. példa szerint végeztük, azzal az eltéréssel, hogy egy nagysággal kevesebb anyagot használtunk, 4,95 g N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] n-butilamin bázist és 2,96 g propionsav-

anhidridet vettünk, a nyers sósavas söt átkristályosított 15 ml acetontól végeztük. Nyeredék 6,7 g N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] n-butilpropionammal titrálva 100%, olvadáspont 191—192 C°, termelés az N-[1-(β-feniletil)-4-piperidil] n-butilaminnal vonatkoztatva 85%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

#### Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű N-[1-(β-helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására — a képletben

R<sub>1</sub> alkil-, cikloalkil- vagy feni-csoportot,  
R<sub>2</sub> alkil-, aalkil-, feni-, etilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,  
R<sub>3</sub> alkilcsoportot képvisel —

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 1-(β-helyettesített etil)-4-piperidion — ahol R<sub>1</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállításhoz kivánt (I) képletű vegyület R<sub>2</sub> csoportját tartalmazó R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> általános képletű primer aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-(β-helyettesített etil)-4-piperidil]-amin — ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémekkel a megfelelő (IV) általános képletű N-[1-(β-helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogennel a kivánt (I) általános képletű végtermékké acilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az 1-(β-szubstitált etil)-4-piperidion és primer amin reakcióját toluolus vagy xilolus közegben p-toluolsulfonsav katalizátor jelenlétében forralva végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β-szubstitált etil)-4-piperidil] amin származékot közvetlenül annak előállítási reakció-elegyében redukáljuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a redukcióhoz alkálifémként nátriumot, alkoholként pedig etilalkoholt használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β-szubstitált etil)-4-piperidil] amin származékot toluolus közegben alkánsavanhidriddel forralva acilezzük.

